# Tsaner A. Vuts, Bales 23(5): 12-17; 1984

## диета при днабет и затлъстяване

A. Hanca

МА, НИВБ, Клишка по ендокривология, ръководител проф. А. Цанев

Поради изключитедната роди, която играе затлъстиването в етиологията и патогенезата на диабета, Ј. Köbberling предлага диабетът от втори тип да бъде разделен на две подгрупи — на такъв със затлъстиване и на такъв с нор-

мално тегло.

Ако взаимоотношенията между тези две заболявания се разглеждат в друг аспект, от гледна точка на нарушенията на въглехидратната обмяна у дица със затяъстяване, данните са също така красноречиви. Честотата на латентния и изнвения диабет сред лицата с различни степени на затяъстяване с 10 пъти поголяма от тази сред останалото население (В. Г. Баранов, J. Pavel). При това не самото наднормено тегло се оказва решаващо за увеличената честота на диабета. При атлети и хора на физическия труд с развита мускулатура въпреки наднорменото тегло подобни нарушения във въглехидратната общяна не се наблюдават. Само наднорменото тегло следствие увеличение на количеството на мастната тъкан води до намаление на въглехидратния толеранс.

Основната причина за измаления въгдехидратен толеранс при затлъстяване е закономерното уведичение на инсулиновата секреция в резудтат от наднорменото тегло. Както при споитанното, така и при експерименталното затлъстяване базалната и стимулираната секреция на инсулии е висока. Хиперинсулинизмът при заглъстиване е съчетан с пормо- или хипергликемия. Това съчетание е израз на съществуващата резистентност към биологичното действие на инсулина следствие затлъстиването. Такава периферна резистентност се наблюдава във всички инсуминочувствителни тъкани — мускули, мастна тъкан и

черен дроб (M. Crettaz)

Хиперинсулинизмът е параделен със степента на заболяването, но корелацията с размера на адиноцитите е по-достоверна. Колкото обемът на мастните клетки е по-голям, толкова периферната резистептност към инсулина е поизразена. При наличието на подобна резистентност, за да се запази хомеостазията на въглехици чение на висудии играе мажка роля на рязко при на е намален, като в ного действие на

Влошената об линочувствителни ние на концентрай че едва след свърз постреценторинте Въздов момент в т клетката.

Тъй като свъ осъществиване на последните е една резистентност към лии регулира кол на инсулина е по-Между тих същест

Изследвания и от животии с ех сволюцията на за вспако на намале форми на затлъст рецепторен и пост на броя на инсулствителност, дока линовия отговор.

Поряди нали ване и диабет с п диабетно състояна повишена секреци линов дефицит и краймия изкод о са от значение в панкреаса, така и инте фактори, ког решаващо значен

Еволюцията и поред J. Vague толеранс е нормал линов отговор из втория стадий е и стадий диабетът е нисудинемия е по влошен в сравнеми зависим въпреки с късно.

Тази стадийи

**ЬСТЯВАНЕ** 

ринология, нев'

то срещаните облении забодя. ано, тый като са взаимно обу. і възходящи. Съществуващата закта, че нарастването на броя рядата възраст, който от своя ички диабетици 80-90% са с х са с наднормено тегло (Ј. М. лиемост се дължи не само на реди всичко на заболяемост у Разпределението между тези кво (J. Pavel). Факторите на нвот определят днес възходя. ест. Заглъстяването се явява іва връзката между наследстнането може да се разглежда га на диабет от втори тип

заглъстяването в етпологията ага диабетът от втори тип да плъстяване и на такъв с нор-

лявания се разглеждат в друг хидватната обияна у лица със иг. Честотата на латентина и на заглъстяване е 10 пъти по-Баранов, J. Pavel). При това то за увеличената честота на развита мускулатура въпреки эглехидратната обияна не се двеличение на количеството на гиния толеране:

ратен толеранс при загльстяа секреция в резултат от наднексперименталното заглъстаулин е висока. Хиперинсулпхипергликемия. Това съчетаъм биологичното действие на рерна резистентност се наблюмускули, мастна тъкан и

а на заболяването, но корела-Колкото обемът на мастните гентност към инсулина е поист, за да се запази хомеостазнята на въглехидратнита обмина, панкреасът отговаря с неколкократно увелидение на инсулниовата секрения. Независнюю от факта, че мастиата тъкан играе малка роля за общия глюковен метаболизъм, последният се влощава рязко при наднормено тегло. Гаюкозният метаболизъм в мастиата клетна в намален, като в същото време е намалено липогенетичното и антилиполитичното действие на инсудина.

Влошената обменна ситуация в адинозната тъкан, както и в другите инсулиночувствителни тъкани при затлъстяване се дължи на значителното мамаление на концентрацията на инсулиновите реценторите в тези тъкани. Известно е, че едва след свързването на инсулина с реценторите им той може да стимулира постреценторните звена в клетката и да осъществи биологичния си ефект-Възлов момент в това му действие е активирането на т. нар, втори медиатор в клетката.

Тъй като свързването на инсулина с рецепторите му е пусков момент за осъществяване на биологичното му действие, намалената концентрация на последните е една от основните характеристики на съществуващата периферна резистентност към инсулина при затлъстяване. Установено е, че самият инсулин регулира концентрацията на собстаените си рецептори. Колкото инвото на инсулина е по-високо, толкова броят на реценторите е по-малък и обратно. Между тях съществуват взаимостношения на "истативно коопериране",

Изследвания in vitro с изолирани мастии клетки от обезни пациенти, както и от животии с експериментално затлъстиване показват, че в раниште фази от еволюцията на затлъстиването инсулиновата резистентност се дължи преди рсичко на намаления брой на инсулиновата рецептори. При високостепения форми на затлъстиване с дълга еволюция може да съществува комбиниран рецепторен и пострещенторен дефект в метаболизми на глюкозата. Намалението на броя на инсулиновите рецептори води до намаление на инсулиновата чувствителност, докато пострещенторният дефект се последва от намаление на инсулиновия отголор.

Поради наличието на толкова тесни взаимоотношения между затлъстяване и днабет с пълно основание можем да считаме затлъстяването като преднабетно състояние. При кои болни със затлъстяване трайно съществуващата повишена секрещин на инсулни ще доведе до декомпенсация с относителен инсулниов дефицит и поява на хисергликемия е невъзкожно да се предвиди. За крайния изход от съществуващите нарушения вър въглехидратната обмяна са от значение както функционаливта годност и секреторният капацитет на панкревса, така и степента и давността на затлъстяването. Безслорно генетичните фактори, когато са налице на фона на съществуващото затлъстяване, са от решаващо значение.

Еволюцията на затлъстяването към изявен дивбет е бавна и прогресивна и според J. Vague преминава през лет стадия. В първия стадий глюкозният толеранс е пормален, базалната инсулинемия е висока, а стимулираният инсулинов отговор настъпва по-късно и вродължава повече от нормалния. При втория стадий е налице химически диабет с все още висок инсулни. В третия стадий диабетът е наявен, базалицят инсулии не е така висок, а стимулираната инсулинемия е по-малка. В четвъртия стадий инсулиновият отговор е още по-влошен в сравнение с предидущия. В петия стадий диабетът е станал инсулиновависим въпреки споитанното намаление на теглото, което е настъпило твърде късно.

Тази стадийност в еволюцията на диабета при затлъстяване е от много го-

лямо значение, тъй като навременното започване на диетично лечение и намалението на теглото може да доведе до регресия на диабета и до нормализиране на въглехидратната обмяна, ако намалението на теглото е достатъчно и диетичните мероприятия не са предприети твърде късно. В това отношение намалението на теглото през втория и третия етап от еволюцията на диабета е решаващо. При това получените добри резултати не са временни и не са само резултат от диетичните ограничения, тъй като отклонения от диетата при запазване на постигната редукция на теглото не водят до възстановяване на диабета. Само ново повищение на теглото води до рецидив на диабета.

Днес се натрупват все повече данни, според които диабетът от втори тип, еволюпрал на фона на предшествуващо затлъстяване, може да се счита за лечимо заболяване, ако е с неголяма давност, при условие че затлъстяването бъде напълно коригирано (К. Wesi). Редукция на значителна част от теглото може да доведе до нормализиране на тежки отклонения в инсулиновата секреция. Фактът, че подобна благоприятна еволюция на диабета се наблюдава много рядко, се дължи на рядко срещаното пълно коригиране на наднор-

меното тегло (W. Kempner, K. West).

През последното десетилетие настъпиха значителни промени в нашите схващания относно принципите на дистолечението при захарен диабет. Тези промени са резултат от масови наблюдения, съгласно които диабетиците в САЩ страдат 10 пъти по-често от диабетна гангрена в сравнение с японците, а днабетиците в Европа имат 10 пъти по-често исхемична болест на сърцето в сравнение с днабетиците в Африка. Причината за този "имунитет" към съдови увреждания в Африка и Япония е малката консумация на мазнини и по-специално на наситени такива и по-голямата консумация на нишесте в Африка и Япония. В Западните страни консумацията на иншесте е най-малка. По начало разпространението на диабета е най-голямо в страни с ниска консумация на нишесте, докато в страни с голяма консумация на нишесте той е сравнително рядък (К. West). Подобрението на диабета следствие ограничението на иншестето в диетата е резултат от намалението на калориите, а не на намалението на въглехидратите, приети под форма на нишесте. Диета с високо съдържание на полизахариди под форма на нишесте е добре толерирана от болните тогава, когато общото съдържание на калоринте е малко. Необходимо е да се припомни, че нивото на кръвната захар не зависи изключително от количеството въглежидрати в дистата и че черният дроб при диабет е в състояние да продуцира глюкоза от други хранителни източници, специално от белтъчнин. Нивото на кръвната захар кореспондира повече с количеството приети калории, отколкото с качествения състав на храната.

В светлината на тези дании настъпиха промени в схващанията отпосно изграждането на диетата при захарен диабет въобще и по-специално при диабет

от втори тип, съчетан със затлъстяване.

Преди всичко трябва да се изтъкие, че не съществува обща диета за захарния диабст. Диетата е необходимо да бъде диференцирана и съобразена с типа
на диабета. Диетата при двата типа диабет се различава както по своето калорячно съдържание, така и по ритъма на хранене и адаптирането му към прилаганото леченис. Тогава, когато при болни с втори тип диабет се наложи провеждането на инсулинова терапия, диетата трябва да бъде соъбразена с дозгровките и начина на приложение на инсулина, но трябва в същото време да
осигури стабилизиране на теглото или неговото редуциране. Ако придаганото
инсулиново лечение усили съществуващата тенденция към затлъстяване, ома-

Основното раздиние между такава е в относителното увелич като съотношението между раздително. В традиционията диста об източници е 40%, докато и съор кличество монозахариди предпаколичество монозахариди, съдт фруктоза и дактоза. Относител влешава въглекидратния метаб чена. Въпреки че кръвната зак висока в сравнение с диета, съ за денонощие не е по-висока о

Основният въпрос, който при диабетици с наднормено те следното. Дотогава, докогато о равен на физиологичния, не во неине на теглото имы въпрек месте през последните десетилирабета в напредналите страни които консумират храна, чието скорбилата, са слаби, докато била, са пълни. До заглъстиван относителното на увеличение заглъстиване води всяка днет само твэн, в които кляорните в

От друга страна, слаби и днета с високо съдържание на докато тези, консумиращи по-га цериди. Тези наблюдения покридите в днетата, при услове се съпровожда с по-добри липи ратна обмяна. Инсулицемията (IC. West), а обменната ситуащ сравнение с традиционните дне от източника на свръхкалория повищение на инсулинемията диабет.

Относителното увеличени съпроводено от намаление на киселини от животински прокалориите от мазнините са око ляват значително. — до 25—35 и наситени мастни киселини в диета е 1. По този начин съв поради по-бедното си съдържа ношение на мастните киселини

За по-голяма прегледност

на днетично лечение и намаленабета и до нормализиране на ото е достатъчно и днетичните това отношение намалението изта на днабета е решаващо мений и не са само резултат от днетата при запазване на тановяване на днабета. Само избета.

нед конто диабетът от втори пъстяване, може да се счита при условие че затлъстяваня на значителна част от тегг отклонения в висулиновата люция на диабета се наблюпълно коригиране на надвор-

зчителии промени в изшите го при захарен диабет. Тези пласно конто днабетиците в ена в сравнение с японците, хемична болест на сърцето в і тови "имунитет" към съдови /мация на мазнини и по-спеация на нишесте в Африка и иесте е най-малка. По начало рани с ниска консумация на а нишесте той е сравинтелно е ограничението на иншестето а не на намалението на въглевисоко съдържание на полина от болинте тогава, когато содимо е да са припомни, че гелно от количеството въглее и състояние да продуцира чно от белтъчини. Нивото на о приети калории, отколкото

сеня в схващащита относно це и по-специално при днабет

ествува обща днета за захарнцирана и съобразена с типа личава както по своето калоадаптирвнето му към прилаи тип днабет се наложи проа да бъде соъбразена с дозио трябва в същото време да едуциране. Ако прилаганото щия към затлъстяване, омагьосаният кръг се затворя, ефектът от използуваните дозировки намадява, а поради спирадовидното увеличение на инсулиновата резистемтност болинте биват свръхинсулинизирани, като теглото им прогресивно нараства.

Основного различие между традиционната днабетна диста и съвременшата такава е в относителното увеличение на калориите от въглехидратни източници, като съотношението между различинте компоненти на днетата епроменено значително. В традиционната днета общото компчество на калориите от въглехидратни източници е 40%, докато в съвременната днета е 50—55%. Използуваните въглемалрати са полизахарищи предныно под форма на нишесте. Тук се включва и мажо компчество монозахариди, съдържащи се в плодовете и млякото под форма на фруктоза и дактоза. Относителното увеличение на въглехидратите в днетата не влошава въглехидратния метаболизъм, ако общата ѝ калоричност не е увеличена. Въпреки че кръвната захар непосредствено след храна може да бъде повисока в сравнение с диета, съдържаща предняно мазнини, средната гликемия за денонощие не е по-висока от тази при градиционната диабетна диета.

Основният въпрос, който се поставя при провеждането на подобна днета при днабетици с наднормено тегло, е този за по-нататъшната еполюция- на последното. Догогава, докогато относително по-големият прием на въглехидрати, разен на физиологичния, не води до по-голям вное на калории, риск за уреличение на теглото няма. Въпреки не приемът на въглехидрати под форма на инщесте през последните десетилетия намалява, честотата на затлъстяването и на диабета в напредиалите страни непрекъснато нараства. От друга страна, хора, които консумират храна, чието основно калорично съдържание е за сметка на скорбялата, са слаби, докато тези, които консумират относително малко скорбяла, са пълни. До затлъстяване водят не самите въглехидрати, а абсолютното и относителното ни увеличение в днетата и респ. на нейната калоричност. До затлъстяване води всяка днета, чнето калорично съдържание е високо, а не само тази, в която калоричте в повече са за сметка на въглехидратите.

От друга страна, слаби народи, каквито са впонците, които консумират диета с високо съдържание на нишесте, са с ниско пиво на триглицеридите, докато тези, консумиращи по-големи количества мазнини, са с по-високи триглицериди. Тези наблюдения показават, че по-високого съдържание на полизахаридите в диетата, при услове че нейното калорично съдържание е иориално, се съпровожда с по-добри липидни показатели, както и с по-стабилна въглехидратиа обмина. Инсулциемията при по-голям прием на полизахариди е по-писка (К. Wesl), а обменната ситуация при диабет по никакъв начии не е по-лоша в сравнение с традиционните диети. Хиперкалоричният режим обаче независимо от източника на свръхкалориите води до влощаване на мастиата обмяна, до повишение на писулинемията и до влощаване на компенсацията при наличен

днабет.

Относителното увеличение на въглехидратите в съвременната днета е съпроводено от намадение на мазнините, и то предимно на наситените мастин киселини от животински произход. Докато в традиционната днабати днета калоринте от мазнините се около 40—45%, то в съвременната днета те се намаляват значително — до 25—35%. От аруга странв, съотношението неизентени в паситени мастин киселини в традиционната днета е 0,3, докато в съвременната днета е 1. По този начии съвременните днети са по-мадко втерогении както поради по-бедното си съдържание на мазнини, така и поради промененото съотношение на мастинте киселини в тях.

За по-голяма прегледност и значително опростяване при съставянето на

една съвременна диета може да се възприеме схемата на Н. Simpson, според която калоринте от полизахариди в съвременната диета са 60%, от мазијин—20% и от белтъчнии — 20%. Подобна диета поради значителиата консумацив на зеленчущи и целулоза съдържа хранителни иншки (фибри) около 17 g. Такова значително съдържание на фибри съгласно проучванията на Т. Кiehm и D. Jenkins води до намаление на инсулниовите нужди, подобрява хипергликемията и подпомата редукцията на теглото.

Нашата основна исл при провеждането на днетолечението на болии съе затлъстяване и днабет е постигането на пормализиране на теглото. Обезни възрастии болии обикновено консумират 30—35 kcal/kg при умерена активност. За да получим трайно и прогресивно намаление на теглото, е необходимо да бъдат поставени на днета, съдържаща 20 kcal/kg. Подобна днета позволява седмично намаление на теглото с 0,5 kg или годишно редупиране на надворме-

пото тегло с 25 kg.

Диетичното дечение на обезните днабетици е необходимо да бъде съчетано с увеличение на тяхната физическа активност. Повишената двигателна активност подпомага енергозагубата, подобрява глюкозния метаболизъм в тъквинте, като, от друга страна, води до намаление на писулиновото ниво даже и тогава,

когато не се последва от намаление на теглото (Р. Björntorp).

Загубата на свръхтеглото в резултат на намаление на мастиата тъкан при диабет поди до драматично подобрение на въглехидратния метаболизъм, в няком случан до пълното му нормализиране. Услоредно с намалението на теглото периферната резистентност към инсудина намадава, в резултат на което нивото на инсудинамита на инсудинамита се поняжава, а концентрацията на инсудиновите рецептори

сьответно нараства.

Значението на дистата при дечението на тлъстия диабет е от първостепенна важност както поради неговото преобладаване между общия контингент от диабетиците, така и поради възможността да бъде прекъснато основното пато-генетично звено, водещо до влощаване на глюкозния толеранс. Достигането на нормално тегло и неговото стабилизиране може да доведе до нормализиране на в глехидратния метовотизъм при голяма част от болните, стига само това да стане в раините стадии от еволюцията на диабета. След фазата на спонтанното отслабване при диабетици с наднормено тегло ендогенните инсулинови резерви се изчерпват и болните стават вторично инсулинозависими.

Кингопис. 1. Баранов, В. Г. Руководство по клинической эндокринология. Л., Медицина, 1977. — 2. В Jorntorp. Р., G. Holm, В. Jacobson et al. Metabolism, 26, 1977, 3, 319—328. — 3. Стей taz, M., В. Jeanren au d. Metabolism, 25, 1980. 5, 467—473. — 4. Jenkins, D. J. A., T. M. S. Wolever, T. D. R. Hockaday et al. Lancel, 2, 1977, 779. — 5. Kiehm, T. G., J. W. Anderson, K. Ward. Am. J. Nulv., 29, 1976, 595. — 6. Kōbberling, J. In: J. Vague. Diabetes and Obesity. Amsterdam, Exc. med., 1979, 83—90. — 7. Lefebvre, P. Obesity, Insulin Resistance and Diabetes. Medicographia, Institut de Recherches Internationales Servier, 4, 1982, 3, 15—17. — 8. Mincu, J. Diabetul zaharat. Bucureşti, Ed. medicala, 1977. — 9. Oleisky, J. M. Obesity. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Book Co, 1980, 411—416. — 10. Pavel, J., D. Sdrobici, R. Pieptea. Diabetul zaharat. Bucureşti, Ed. Acad. R. S. Romania, 1974, 78—82 — 11. Vague, J. Diabetes and Obesity. Amsterdam, Exc. med., 1979, 127—147. — 12. West, K.M. Recent trends in dietary management. In: Clinical Diabetes: Modern management S. Podolsky. New York, Appleton-Century Crofts, 1980, 67—89.

## А. Цанго — Диета при да

Резола. Рассиатриваются На всех ливбетвисо 80—90% и вышающей ворму телесной ма днабета среди больных с ожине Подитривается роль повыше ливбем решентовов в патого-

Полигрянвается роль понишен линовых рецепторов в патогене Целью дистолечения дияб и заявив телесной няски. Для эт в современной диата комичест учелачено до 55%, в а то-же ври утлеводы принимаются в виде ношение кежду пенасыпенных ношение кежду пенасыпенных

## A. Zoneo — Diet in Dieb

Summary. The interrelation Age type disbetes was established being with overweight. On the among the patients with obesity The role of increased insulin sections in the outbook

insulin receptors in the pathoge.

The purpose of dictoric traces the normal body weight. A of carbohydrates are increased the calories from lipids are reduced polysaccharides, with increasited faily acids should be !

Burp. Son. - XXIII. 1984. N 5 Vair. bol. - XXIII. 1984, No. 5

новости

ма, нивб, к

Участпето на пмунин в подкрена на който се ява роси предпино от страна и

Проинкването на микр фактор за последвалите и най-често от В. сой и се в прояви. От друга страна, същия микробен причините ляването. Поряди това ре наясняване факторите, об

В. Anderson и сътр.<sup>2</sup> викващи пислонефрит, са

2 Experient Concern, Opon S, 1984 r

темата на Н. Simpson, според га диста са 60%, от мазнини... івдіі значителната консумация ики (фибри) около 17 g. Такова оучванията на Т. Kiehm н нужди, подобрява хиперглике.

диетолечението на болии със піране на теглого. Обезни възal/kg npn умерена активност, в на теглото, е необходимо да ку. Подобна днета позволява шно редуциране на паднорме-

з необходимо да бъде съчетано ишената двигателна активност ия метаболизьы в тьканите. 'линовото ниво даже и тогава, . Biorntorp).

вление на мастната тъкан при дратиня метаболизъм, в иякон по с намалението на теглото ва, в резултат на което инвото га на инсулиновите рецептори

тия диабет е от първостепенна между общия контингент от с прекъснато основното патосозния толеранс. Достигането се да доведе до нормализиране г от болните, стига само това бета. След фазата на слонтанэгло ендогенните инсулинови инсулинозависими.

клинической эндокренологии. Л., B. Jacobson et al. Melabo-nrenaud. Melabalism, 25, 1980, ver, T. D. R. Hockaday et erson, K. Ward. Am. J. Nutr., betes and Obesity. Amsterdam, Exc. lin Resistance and Diabetes. Medinn Resistance and Diabetes. Medi-1982, 3, 15—17. — 8. M i n c u, J. 18 k y, J. M. Obesity. In: Harrison's 280, 411—416. — 10. P a v e l, J., aresti, Ed. Acad. R. S. Romania, ilerdam, Exc. med., 1979, 127—147. n: Clinical Diabetes: Modern mana-1980, 67—89.

#### А. Цанев — Диста при диабете и ожирении

Регюсе. Рассиатриваются взаписотношения между ожирением и сахарной болезнью. Редосс. Рассматрывалися взаплоотнешения между ожирением и сахарном оолезнью. 
Па всех диабетников 80—90% плекот возрастный так диабета, причем 80—90% из них с превышающей норму телесной массой. С другой сторовы, частота латентного и еминавенного 
диабета среды больных с ожирением в 10 раз двишт в средвении с остадылым знаселением. 
Подчерживается роль повышенной секреции висулива и полиженной концентрации писудиновых реценторов и патогенезе повиженного гамкозного толеранса при диабете.

Целью диетоляения диабета второго типа, сочетавного с ожирением, палиется пориз-

л ізация телесной нассы. Для этой целя реконвидуется днета, содержащая 84 ку/ку (20 ксві/ку), В современной диете количество энергетического содержания поступлениего от углеводов увеличено до 55%, в в то-же время эксргетическое содержание от жиров снижено до 25—35%. Углеводы принимаются в виде полисатаридов, с повышенимы содержанием водоком. Соотношение чемму непасыщенными и насыщенными жирными вислотами должко реапаться 1.

## A. Zanco - Diel in Diebeles and Obesity

Summary. The interrelations between obesity and diabetes mellitus are discussed. Age type diabetes was established in 80—90 per cent of all diabetics 80—90 per cent of them being with overweight. On the other hand, the incidence of latent and manifested diabetes among the patients with obesity is 10 times higher as compared with the rest of the population. The role of increased insulin accretion is stressed upon as well as the reduced concentration of insulin receptors in the pathogenesis of the reduced glucors tolerance in diabetes.

The purpose of dietetic treatment of diabetes, second type, combined with obesity, is to reach the normal body weight. A diet of 20 kcal/kg is recommended for that purpose. The calories of carbohydrates are increased to 55 per cent with the precent diet and at the same time, the calories from lipids are reduced to 25—35 per cent. The carbohydrates are taken in the form of polysaccharides, with increased content of libres. The ratio between unsaturated and saturated latty acids should be 1.

ted fatty acids should be I. .

Burp. 603. - XXIII, 1984, A5 5 Valr. bol. - XXIII, 1984, No. 5

locranusu — senempu 1983 Received — December 1983 Hoernnuzz

#### НОВОСТИ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ПИЕЛОПЕФРИТА

#### Нв. Груса

МА, НИВБ, Клиника по гастроевтерология и нефрология. ръководител вкад. Ал. Малесв

Участието на ныучни механизми в патогенезата на пислонефрита е факт. и подкрепа на който се яванат все нови проучвания. Последните третират вънроси предимно от страна на хуморалния имунен отговор на организмя.

Проникването на микроорганизми в бъбредите е изй-важивят изтогенетичен фактор за последвалите тъканни увреждания. Пислонефритът се причинява най-често от E. coli и се манифестира с характерни клинични и лабораторни прояви. От друга страна, съществува и т. нар. асимптомна бактернурня със същия микробен причинител, при която липсрат клиничиите признаци на заболяването. Поради това редица изследователи насочват проучванията си към изясняване факторите, обуславящи вирудентността на коли щамовете.

В. Anderson и сътр. в са установили, не патогениите коли щамове, предизвикващи пнелонефрит, са резистентии спримо бактерицидните свойства на се-

Вытрешии болести, брой 5, 1984

## DIET IN DIABETES AND OBESITY [DIETA PRI DIABET I ZATLÜSTYAVANE]

## A. TSANEV

NOTICE: COPYRIGHT RESTRICTIONS MAY APPLY.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE Washington, D.C. January 2009

Translated by: FLS, Inc.

Translated title:

DIET IN DIABETES AND OBESITY

Foreign title:

DIETA PRI DIABET I ZATLŬSTYAVANE

Author(s):

TSANEV, A.

Authors' affiliation:

MA, NIVB, ENDOCRINOLOGY CLINIC PROF. A.

TSANEV, DIRECTOR

Source:

VUTR. BOLES. 1984; 23(5):12-17

Obesity and diabetes mellitus are the most frequently

encountered metabolic diseases. They could not be considered in isolation, since they are interrelated. Their interrelations are parallel and increasing. The essential correlation between them is due, first of all, to an increased number of patients suffering from mature onset diabetes, which for its part is associated with abovenormal weight. 80-90% of all diabetics have mature onset diabetes (MOD), and 80-90% of them have above-normal weight (J. M. Olefsky). In addition, the rising morbidity curve is due not only to cases of family inheritance of diabetes, but first of all to morbidity in people without any family predisposition. The distribution between these two groups of idiopathic diabetics is almost identical (J. Pavel). The factors of environment, nutrition, and life style today determine the increasing tendency to diabetes mellitus morbidity. Obesity is the important environmental factor which establishes the connection between inherited and acquired diabetes (J. Mincu). Obesity must be considered as the most important nongenetic factor for the appearance of type two diabetes (P.Lefebvre).

In addition to the exceptional role which obesity plays in the etiology and pathogenesis of diabetes, J. Köbberling proposes that type two diabetes be divided into two subgroups - one with obesity and one with normal weight.

If the interrelations between these two diseases are considered

<sup>\*</sup> Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

in another aspect, from the point of view of the disturbances of the carbohydrate metabolism in persons with obesity, the data are just as eloquent. The frequency of latent and expressed diabetes among persons having different degrees of obesity is 10 times greater than among the rest of the population (V.G. Baranov, J. Pavel). Moreover, above-normal weight itself does not prove to be decisive for the increased frequency of diabetes. In the case of athletes and people who perform physical labor, having different musculature, in spite of the above-normal weight, similar disturbances of the carbohydrate metabolism are not observed. Only above-normal weight as a consequence of an increase in the amount of fat cells leads to a reduction of carbohydrate tolerance.

The basic cause of the reduction of carbohydrate tolerance in the case of obesity is the regular increase in the insulin secretion as a result of above-normal weight. The basal and stimulated secretion of insulin is high both in spontaneous and experimental obesity. Hyper-stimulation in the case of obesity is combined with normal or hyperglycemia. This combination is an expression of the existing resistance to the biological action of insulin as a result of obesity. Such peripheral resistance is observed in all insulinsensitive tissues - muscles, fatty tissue, and liver (M. Crettaz).

Hyperinsulinism is parallel with the degree of the disease, but correlated with the size of the adiposities is more reliable. The greater the volume of fat cells is, the more pronounced the

peripheral resistance to insulin is. In the case of the presence of this kind of resistance, in order to protect the carbohydrate metabolism homeostasis, the pancreas responds with a several-fold increase in insulin secretion. Independent of the fact that fatty tissue plays a small role in the overall glucose metabolism, the latter is sharply impaired in the case of above-normal weight. The glucosinate metabolism in the fat cell is reduced and at the same time the lipogenetic and antilipolytic action on the insulin is reduced.

The impaired metabolic situation in the adipose tissue, as in the other insulin-sensitive tissues in the case of obesity is due to the significant reduction of the concentration of the insulin receptors in these tissues. It is known that only after the insulin is bonded with its receptors can it stimulate the post-receptor units in the cell and achieve its biological effect. The critical moment in this action is activated on the so-called second mediator in the cell.

Since the connection of the insulin with its receptors is a starting moment for performing its biological action, the reduced concentration of the latter is one of the basic characteristics of the existing peripheral resistance to insulin in the case of obesity. It has been established that the insulin itself regulates the concentration of its own receptors. The higher the insulin level is, the smaller the number of the receptors is, and vice versa. There

/13

are "negative cooperation" interrelations between them.

In vitro investigations with isolated fat cells from obese patients, as well as from animals with experimental obesity, show that in different phases of the evolution of obesity the insulin resistance is due first of all to the reduced number of insulin receptors. In the case of high-level forms of obesity with long evolution it is possible for a combined receptor and post-receptor defect in the glucose metabolism to exist. The reduction of the number of insulin receptors leads to a reduction of the insulin sensitivity, whereas the post-receptor defect is due to reduction of the insulin response.

Because of the existence of such close interrelations between obesity and diabetes, we can completely consider obesity to be a prediabetic state. It is impossible to predict in which patients with obesity the permanently existing increased secretion of insulin will lead to decompensation with a relative insulin deficit and appearance of hyperglycemia. Both the functional suitability and the secretarial capacity of the pancreas, and the degree and antiquity of the obesity are of significance for the ultimate outcome of the existing disturbances in the carbohydrate metabolism.

Unquestionably, genetic factors, when they are present against a background of the existing obesity, are of decisive significance.

The evolution of obesity to explicit diabetes is slow and progressive and, according to J. Vague, passes through five stages.

In the first stage the glucosinate tolerance is normal, the basal insulinemia is high, and the stimulated insulin response begins later and continues longer than the normal one. In the second stage chemical diabetes is present with increasingly higher insulin. In the third stage the diabetes is explicit, the basal insulin is not so high, and the stimulated insulinemia is lower. In the fourth stage the insulin response is even worse as compared with the preceding stage. In the fifth stage the diabetes has become insulin-dependent in spite of an instantaneous weight reduction, which began too late.

This staged development of obesity-related diabetes is of very great significance, since the timely beginning of diet therapy and /14 weight reduction can lead to regression of the diabetes and normalization of the carbohydrate metabolism, if the weight reduction is sufficient and the dietetic measures are not taken too late. In this regard the reduction of the weight through the second and third stage of the evolution of diabetes is decisive. In addition, the good results obtained are not temporary and are not the result of dietary limitation, since deviations from the diet in the case of retaining the weight reduction achieved do not lead to restoration of the diabetes. Only a new increase in the weight leads to a return of the diabetes.

There is now an increasing amount of data, according to which type two diabetes that has developed against a background of previous obesity can be considered as a treatable disease, if it is recent,

under the condition that the obesity will be completely corrected (K. West). Reduction of a significant part of the weight may lead to normalization of serious deviations in the insulin secretion. The fact that a similar favorable evolution of diabetes is observed very rarely is due to the rarely found complete correction of above-normal weight (W. Kempner, K. West).

Significant changes in our concepts relative to the principles of diet therapy for diabetes mellitus appeared during the last decade. These changes are the result of large-scale observations, according to which diabetics in the USA suffer from diabetic gangrene 10 times more frequently in comparison with the Japanese, and diabetics in Europe have ischemic heart disease 10 times more frequently in comparison with diabetics in Africa. The reason for this "immunity" to vascular damage in Africa and Japan is the low consumption of fats and, more particularly, of saturated fats and greater consumption of starch in Africa and Japan. consumption is lowest in Western countries. By and large the incidence of diabetes is greatest in countries with low starch consumption, while in countries with great starch consumption it is comparatively rare (K.West). The improvement of diabetes as a result of limitation of the starch in the diet is a result of calorie reduction, and not of reducing the carbohydrates, taken in the form of starch. A diet with a high amount of polysaccharides in the form of starch is well tolerated by patients when the total calorie

content is small. It is necessary to remember that the blood sugar level does not depend exclusively on the amount of carbohydrate in the diet and that the liver in the case of diabetes is in a condition of producing glucose from other nutrient sources, especially from proteins. The blood sugar level corresponds more with the amount of calories received than with the qualitative composition of the food.

In the light of these data, there have been changes in the concepts concerning the construction of the diet in the case of diabetes mellitus in general and more particularly in the case of type two diabetes combined with obesity.

First of all it is necessity to emphasize that there is no general diet for diabetes mellitus. The diet must be differentiated and coordinated with the type of diabetes. The diet in the case of type two diabetes is different with respect to its caloric content and with respect to the eating pattern and its adaptation to the treatment applied. When insulin therapy is carried out in the case of type two diabetes, the diet must be in conformity with the doses and means of administering the insulin, but at the same time weight stabilization or reduction must be assured. If the insulin treatment used intensifies the existing tendency toward obesity, a vicious /15 circle is created, the effect of the doses used decreases, and because of the spiraling increase of the insulin resistance, the patients are super-insulinized, as their weight progressively increases.

The basic difference between the traditional diabetic diet and the modern one is the relative increase in the calories from carbohydrate sources, as the ratio between the different components of the diet is significantly changed. In the traditional diet the total amount of calories from carbohydrate sources is 40%, while in the modern diet it is 50-55%. The carbohydrates used are polysaccharides primarily in the form of starch. Fat is included and a small amount of monosaccharides, contained in fruit and milk in the form of fructose and lactose. The relative increase in the carbohydrates in the diet does not worsen the carbohydrate metabolism if its total caloric value is not increased. Although the blood sugar immediately after a meal may be high in comparison with the diet containing predominantly fats, the average glycemia for a twenty-four hour period is not higher than that in the case of the traditional diabetic diet.

The basic problem which is posed in the case of carrying out such a diet for diabetics with above-normal weight, is that of the further development of the latter. When the relatively greater intake of carbohydrates is equal to the physiological value, it does not lead to greater calorie intake, or risk of increased body weight. Although the intake of carbohydrates in the form of starch has decreased in recent decades, the frequency of obesity and diabetes in the developed countries continues to increase. On the other hand, people who consume food, the basic caloric content of which is at the

expense of starch, are thin, while those who consume relatively little starch are fat. It is not the carbohydrates themselves that lead to obesity, but their absolute and relative increase in the diet and respectively its caloric content. Any diet, the caloric content of which is high, leads to obesity, and not only those in which the calories are mostly due to carbohydrates.

On the other hand, thin people, such as the Japanese, who consume a diet having a high starch content, have a low triglyceride level, while those who consume greater amounts of fats have higher triglycerides. These observations show that the higher polyglyceride content in the diet, under the condition that its caloric content is normal, is accompanied by higher lipid indicators, as well as more stable carbohydrate metabolism. Insulinemia in the case of greater intake of polysaccharides is higher (K. West), and the metabolic situation in the case of diabetes in no way is worse in comparison with the traditional diet. However, the hypercaloric mode independent of the source of supercalories leads to worsening of the fat metabolism, up to an increase in the insulinemia and to worsening of the compensation in the case of the presence of diabetes.

The relative increase in the carbohydrates in the modern diet is accompanied by a reduction of the fats, and that predominantly of saturated fatty acids of animal origin. While in the traditional diabetic diet the calories from fats are around 40-45%, in the modern diet these are significantly reduced - to 25-35%. On the other hand,

the ration of unsaturated and saturated fatty acids in the traditional diet is 0.3, while in the modern diet it is 1. For this reason the modern diets are less atherogenic both because of their poorer fat content, and because of the altered ratio of fatty acids in them.

For greater comprehensibility and significant simplification in putting together a modern diet it is possible to use H. Simpson's /16 scheme, according to which the calories from polysaccharides in the modern diet are 60%, of fats - 20% and from proteins - 20%. A similar diet because of the significant consumption of vegetables and cellulose contains food threads (fibers) around 17 g. This significant fiber content according to the information from T. Kiehm and D. Jenkins leads to a reduction of the insulin needs, improves the hyperglycemia, and helps the weight reduction.

Our basic goal in conducting diet therapy of patients with obesity and diabetes is the achievement of weight normalization. Obese adult patients usually consume 30-35 kcal/kg in the case of moderate activity. In order to obtain a permanent and progressive weight reduction, it is necessary to be put on a diet containing 20 kcal/kg. A diet of this kind permits a weekly weight reduction of 0.5 kg or an annual reduction of above-normal weight of 25 kg.

Dietetic treatment of obese diabetics must be combined with an increase in their physical activity. The increased motor activity helps the energy loss, improves the glucose metabolism in the

tissues, and, on the other hand, leads to a reduction of the insulin level even when it is not followed by weight reduction (P. Björntorp).

The loss of excess weight as a result of an increase in the fatty tissue in the case of diabetes leads to a dramatic improvement of the carbohydrate metabolism, in some cases to its complete normalization. In parallel with the weight decrease the peripheral resistance to insulin decreases, as a result of which the level of the insulinemia decreases, and the concentration of the insulin receptors correspondingly increases.

The significance of diet in the treatment of obese diabetes is of first-ranked importance both because of its predominance between the total contingent of diabetics, and because of the possibility of being the basic pathogenetic link being interrupted, leading to deterioration of the glucose tolerance. The achievement of normal weight and its stabilization can lead to normalization of the carbohydrate metabolism in the case of a great part of the patients, suffices only to be in the early stages of the evolution of diabetes. After the phase of spontaneous weight loss in the case of diabetics with above-normal weight endogenic insulin reserves are exhausted and the patients become secondarily insulin-dependent.

#### CITED LITERATURE

- 1. Baranov, V. G. Rukovodstvo po klinicheskoy endokriniologii (Clinical Endocrinology Handbook). Leningrad, Meditsina, 1977.
- 2. Bloch lorp, P., G. Halm, B. Jacobson et al. Melabo-

Issue 20, 1977, 3, 319—328.—2 Crelis, M. B. Jean ven and Malabalism, 25, 1980, 5, 467—473.—4 Jenkins, D. J. A. T. M. S. Wolever, T. D. R. Hockaday et a. Longer, 2 1977, 779.—5 K. Jehm, T. G. J. W. Anderson, K. Word, Am. J. Matr., 29, 1976, 895.—6. K. oberling, 1 ng. J. Int. J. Vagne, Disbetes and Obesity. Amsterdam, Exc. med., 1979, 83—90.—7. Leisbere, P. Cherity, Insulin Resistance and Disbetes. Atalicographia Institut de Recherches Internationales Survier, 4, 1882, 3, 16—17.— C. M. Inc. D. J. Disbetet zaharat Bucurett, Ed. medicals, 1977.—9. Olalaky, J. M. Obesity, In: Harriston's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Book Co. 1959, 411—416.—10. Payel. L. D. S. dioble's Internal Medicine. McGraw-Hill Book Co. 1959, 411—416.—10. Payel. L. D. S. dioble's Plepte a. Disbetes and Obesity. Amsterdam, Exc. med. 1979, 127—147.—12. West, K.M. Recent trends in dietary management. Inc. Clinical Disbetes: Madera management. S. Podolsky. New York, Appleton-Century Crolis, 1980, 67—89.

117

## A. Zanep - Diet in Olibeles and Oberity

Summary. The intervalations between obtains and diabetes mellites are discussed. Are type diabetes was established in 50—90 per cent of all diabetics, 60—90 per cent of them busing with overweight. On the other hand, the incidence of telent-and manifested diabetes arong the patients with obesity is 10 times higher as compared with the rest of the population. The role of increased familia secretion is directed apon as will as the reduced concentration of insulin receptors in the pathogoresis of the reduced glucore tolerance in diabetes.

The purpose of district freatment of diabetes second type, combined with shealty, is to reach be assumed body weight. A diet of 20 kcalling is recommended for limit purpose. The colories of earliching freat lights are reduced to 20 kcalling is recommended for limit purpose. The colories of earliching freat lights are reduced to 25—35 per cent. The carbohydrates are taken in the form of polysaccharides, with Increased content of libres. The ratio between maniferated and colories ted fully acids about he i.

Received - December 1933

## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:

**DUFT** et al

Appl. No.: 09/445,517

Filed: June 5, 1998

For: Methods For Treating Obesity

Mail Stop Appeal Brief - Patents Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, VA 22313-1450 Confirmation No.: 1018

Art Unit: 1645

Examiner: Sarvamangala J.N. DEVI

Atty. Docket: 235/013US

## Petition Under 37 CFR §1.181(a)

For the above-identified application, Appellant respectfully requests that in view of newly cited art first provided in the Examiner's Answer of February 13, 2009, that at least one of the grounds of rejection that rely on this reference as set forth in the Examiner's Answer be designated as a new ground of rejection under 37 CFR §41.39(b). Specifically, Appellant requests that at least one of the grounds of rejection designated as "C", "E", "F", "G" and "H" in the Examiner's Answer be designated as a new ground of rejection.

## **Statement of Facts**

In the Final Office Action mailed February 11, 2008, and the Advisory Action mailed May 28, 2008, of the present application, the Examiner rejected claims on appeal directed to treating obesity by citing and relying on an English abstract of a foreign reference. The abstract was cited as "Tsanev (Vutr. Boles 23:12-17, 1994, abstract)" and hereafter is referred to as the "Abstract" (attached as Exhibit 1). Neither the full underlying foreign language scientific paper nor a full certified English translation of the full foreign language scientific paper was made of record at that time. Appellant filed an Appeal Brief on October 29, 2009, in which the several grounds of rejection relying upon the Abstract were addressed. Subsequently, on January 29, 2009, the Examiner provided and first made of record the full underlying foreign language scientific paper by Tsanev and an English translation, cited as "original publication of Tsanev A. Vutr. Boles. 23: 12-17, 1994, and an English translation," hereafter referred to as the

CERTIFICATE OF TRANSMITTAL UNDER 37 C.F.R. 1.8

I hereby certify that this paper (along with anything referred to as being attached or enclosed) is being electronically filed via EFS-Web at the United States Patent and Trademark Office, on the date shown below.

Name of Person Filing Paper
Signature of Person Filing Paper

April 13, 2009

Date of Deposit

Docket No. 235/013 US US Application No. 09/445,517 Page 2 of 3

"Scientific Paper" (attached as Exhibit 2). See the PTO-892 form, Paper 200901. On February 13, 2009, the Examiner's Answer was mailed. The Examiner's Answer cites the Scientific Paper in Section 8, reference 2, as "Tsanev A. *Vutr. Boles.* 23: 12-17, 1994, original and English translation." The Examiner's Answer expressly cites and relies on the Scientific Paper as grounds in the rejections in sections of the Examiner's Answer designated "C", "E", "F", "G" and "H".

The above grounds for rejection in the Examiner's Answer rely on an alleged disclosure found in the newly submitted Scientific Paper, but not found in the Abstract. The Scientific Paper is thus an important basis of these rejections, but does not directly support the previously cited Abstract. For example, the Examiner cites to the Scientific Paper by stating, *inter alia*, that "[g]iven Tsanev's express disclosure that 80 to 90% of type II diabetic patients are intrinsically obese . . ." However, this disclosure is not expressly found in the Abstract.

In a further example, the Abstract's recitation of "Age type diabetes", as found in lines 1-2, was relied upon in the Examiner's Final Office Action and Advisory Action. However, the newly provided Scientific Paper makes absolutely no mention of this term. Further, this term is ambiguous and is undefined in the Abstract. Nor is it an accepted medical name for any diabetes state. In contrast, the Scientific Paper refers to conventional albeit outmoded names for diabetes states, and refers to groups of diabetics that are not obese. A yet another example of language in the Abstract relied upon the Examiner's Final Office Action and Advisory Action but not found in the Scientific Paper, is the Abstract's recitation that "80-90 percent of them being with overweight" as stated in lines 2-3. The Scientific Paper recites that "80-90% of them have above-normal weight" at page 12 ("/12\*") of the English translation. The terms "overweight" and "above-normal weight" are not medically equivalent. Accordingly, the newly cited Scientific Paper provides relevant new facts, matters and issues not found in the Abstract and thus provides different and new grounds for the present rejections. Even though the statutory basis for the rejections remain the same, the evidence relied upon in support of the rejections is significantly different, and thus each of the abovementioned rejections based on the Scientific Paper constitute a new ground of rejection.

Docket No. 235/013 US US Application No. 09/445,517 Page 3 of 3

Because the Scientific Paper was entered <u>after</u> Appellant's Appeal Brief, Appellant has not been provided a fair opportunity for consideration and/or response to the teachings of this reference.

Appellant further objects that the translation provided by the Examiner does not on its face appear to be a "certified translation" as required by the Board of Patent Appeals and Interferences pursuant to a memorandum dated April 29, 2002 by Stephen G. Kunin, Deputy Commissioner for Patent Examination Policy.

## Conclusion

In view of the foregoing, Appellant respectfully request that this petition for declaring new grounds of rejection be approved. Since this petition does not toll the time to reply to the Examiner's Answer, Appellant has filed a Reply Brief. Nevertheless, Appellant submits that it has not been provided a fair opportunity for consideration of and/or response to the teachings of this newly cited reference.

This petition is believed to be timely filed pursuant to 37 CFR §1.181(a). The fee for this petition as set forth in 37 CFR §1.17(f) in the amount of \$400 will be paid herewith; however, if any fees are still believed due the Commissioner is authorized to charge Appellant's Deposit Account No. 010535.

Respectfully submitted,

AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.

Timothy E. Torchia, Ph.D.

Registration No. 36,700

Date: April 13, 2009

AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC. 9360 Towne Centre Drive San Diego, California 92121

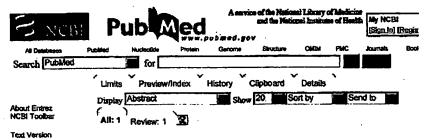
Phone: 858-552-2200 Direct Dial: 858-754-7544

Attachments:

Exhibit 1 (uploaded herewith via EFS as "Exhibit 1 – Abstract")

Exhibit 2 (uploaded herewith via EFS as "Exhibit 2 - Scientific Paper" + Translation)

Entrez PubMed



Entrez PubMed Overview Help | FAQ Tutorials NewNoteworthy

**PubMed Services** 

PubMed Services
Journals Database
MeSH Database
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Citnical Quories
Special Quories
LinkQut
LinkQut My NCBI

Related Resources Order Documents NLM Mobile NLM Catalog NLM Gateway TOXNET Consumer Health
Clinical Alerts
Clinical Trials.gov PubMed Central

□ 1: <u>Vutr Boles</u>, 1984;23(5):12-7.

lated Articles, Links

#### [Diet in diabetes and obesity]

[Article in Bulgarian]

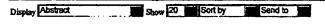
#### Tsaney A.

The interrelations between obesity and diabetes mellitus are discussed. Age type diabetes was established in 80-90 per cent of all diabetics. 80-90 per cent of them being with overweight. On the other hand, the incidence of latent and manifested diabetes among the patients with obesity is 10 times higher as compared with the rest of the population. The role of increased insulin secretion is stressed upon as well as the reduced concentration of insulin receptors in the pathogenesis of the reduced glucose tolerance in diabetes. The purpose of dietetic treatment of diabetes, second type, combined with obesity, is to reach the normal body weight. A diet of 20 keal/kg is recommended for that purpose. The calories of carbohydrates are increased to 55 per cent with the present diet and at the same time, the calories from lipids are reduced to 25-35 per cent. The carbohydrates are taken in the form of polysaccharides, with increased content of fibres. The ratio between unsaturated and saturated fatty acids should be I.

**Publication Types:** 

Review

PMID: 6395490 [PubMed - indexed for MEDLINE]



Witte to the Help Desk NCB( | NLM | Nith Department of Health & Human Services Physics Sistement | Ensedom of Information Act | Disciplines

May 9 2006 14-13:00